

B19

# **1,4-BENZODIAZEPIN-2, 5-DIONE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF**

**Publication number:** KR100212435 (B1)

**Publication date:** 1999-08-02

**Inventor(s):** CHOI JOONG KWON [KR]; KIM SUNG SOO [KR]; YUM EUL GYUN [KR]; YOO YE KANG [KR]; CHUN HYE KYUNG [KR]

**Applicant(s):** KOREA RES INST CHEM TECH [KR]

**Classification:**

**- international:** C07D243/24; A61K31/495; C07D243/00; A61K31/495; (IPC1-7): C07D243/24; A61K31/495

**- European:**

**Application number:** KR19960038315 19960904

**Priority number(s):** KR19960038315 19960904

Abstract not available for **KR 100212435 (B1)**

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

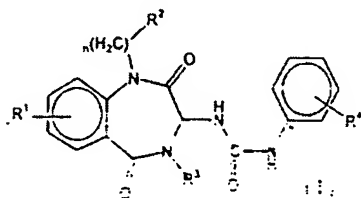
(51) Int. Cl. <sup>8</sup> C07D 243/24 A61K 31/495	(45) 공고일자 1999년08월02일
(21) 출원번호 10-1996-0038315	(11) 등록번호 10-0212435
(22) 출원일자 1996년09월04일	(24) 등록일자 1999년05월10일
(73) 특허권자 재단법인한국화학연구소 이서봉 대전광역시 유성구 장동 100번지 최중권 대전광역시 유성구 도룡동 현대아파트 103동 604호 김성수 대전광역시 유성구 신성동 한울아파트 101동 901호 엄을균 대전광역시 유성구 도룡동 431 공동관리아파트8동 103호 유예강 대전광역시 서구 변동 17-28 천해경 대전광역시 유성구 도룡동 382 KAIST아파트 2동 405호	(65) 공개번호 특1998-0020007 (43) 공개일자 1998년06월25일
(72) 발명자	
(74) 대리인	

심사관 : 이수현

(54) 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염

요약

본 발명에 따르면, 구조식 1로 표시되는 새로운 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염, 그리고 그의 제조방법이 제공된다.



(식중 치환기는 명세서에 정의한 바와 같다.)

상기 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 그의 염은 콜레시스토키닌 수용체의 길항제로 작용함으로써 위장질환 치료제 또는 신경안정제로 유용하게 사용될 수 있다.

명세서

[발명의 명칭]

1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염

[발명의 상세한 설명]

[발명의 목적]

본 발명은 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염, 그들의 제조방법, 상기 유도체 및 그의 염을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

보다 구체적으로, 본 발명은 콜레시스토키닌 수용체에 길항작용을 함으로써 콜레시스토키닌의 활성을 억제하여 신경 안정제, 위장질환 치료제로 유용한 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체에 및 그의 염에 관한 것이다.

[발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술]

콜레시스토키닌(cholecystokinin; 이하 CCK라고 약칭함)은 선형의 펩티드 호르몬으로서 주로 위장관과 대뇌피질, 중뇌, 척추와 같은 중추신경계에 존재하며 다양한 기능을 나타낸다. 그 기능으로서 이자액, 담즙 등의 소화액을 분비하고 방뇨, 장의 운동을 조절하는 등의 소화기 계통의 작용을 돕는 기능과 도파민 활성, 기억 기능, 통증감각, 감정조절 등에 관여하는 뇌에서의 신경전달 기능 등을 들 수 있다.

생리활성을 가진 콜레시스토키닌(CCK)은 CCK-58, CCK-33, CCK-8, CCK-4 등이 구조적으로 확인되어 있고 수용체에 따라 CCK-A 수용체와 CCK-B 수용체로 구별된다.

CCK-A 수용체는 주로 쓸개, 이자, 회장 등의 말초 부위에 존재하면서 소화, 식욕 유발 등에 관여하고 CCK-B 수용체는 중추신경계에 존재하면서 신경전도에 관여하여 도파민 활성, 기억기능, 통증, 감정조절 등에 관여한다.

최근에 CCK 수용체 길항제는 위장관계 질환 및 신경정신과 영역에서도 응용 가능한 약물임이 보고되었고 현재 진정작용을 갖는 항게양치료제 및 신경정신 안정제로의 개발이 모색되고 있다. 진정효과를 갖는 새로운 형태의 위장관계양 치료제 및 신경정신 안정제의 개발은 현재 전세계적으로 급증하고 있는 산업사회발전에 기인한 각종 스트레스성 요인에 의한 위장관계양, 특히 재발성 환자의 치료에 획기적인 전환점이 될 것으로 보인다.

최근 경구용으로 사용 가능한 비펩티드 형태의 CCK 수용체 길항제에 대한 연구가 진행되어 1,4-벤조디아제핀-2-온 고리를 갖는 화합물들이 보고되고 있다 (WO 92/01683; US 5,220,017; WO 93/08176; WO 93/08175; US 5,218,115; US 5,360,802; WO 95/01964; GB 2280182A).

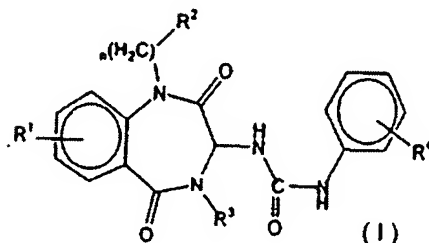
그러나 1,4-벤조디아제핀 고리를 갖는 화합물의 경우, 수용성이 낮고 경구 흡수율에 문제가 있어 1,4-벤조디아제핀-2-온 고리를 변형시켜 수용성 및 경구 흡수율의 개선을 시도한 화합물들이 보고되고 있다 (GB 14974; JP 135312; WO 95/25444; WO 94/24151; JP 301726; JP 01198; WO 94/01421; WO/ 93/15059; EP 0518484A; EP 0487207A).

본 발명자들은 수용성 및 경구 흡수율의 증가를 위해 1,4-벤조디아제핀-2-온 고리시스템에 옥소기를 도입하여 분자내의 극성이 강화된 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 형태의 화합물을 합성한 결과 본 화합물이 수용성 및 경구흡수율이 증가된 유용한 CCK 수용체 길항제인 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[발명이 이루고자 하는 기술적 과제]

본 발명은 구조식 I로 표시되는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.

#### 화학식 I



상기 식에서 R<sup>1</sup>은 수소, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알콕시기이고 R<sup>2</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기, -COR<sup>5</sup> 또는 -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>이고 R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>의 시클로알킬기, 페닐기, 벤질기, 치환된 페닐기 또는 치환된 벤질기이고 R<sup>4</sup>은 수소, 할로겐, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 할로알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알콕시기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬아미노기이고, R<sup>5</sup>는 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>의 시클로알킬기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 시클로알킬기, 페닐기 또는 치환된 페닐기이고, n은 0-20이다.

상기에서 치환된 페닐기 또는 치환된 벤질기의 치환기는 할로겐, 히드록시기, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬아미노기를 의미한다.

바람직하기로는 n이 10이고 R<sup>1</sup>이 수소 또는 할로겐이고, R<sup>2</sup>가 수소 또는 아실아미드이고, R<sup>3</sup>가 메틸, 할로겐으로 치환된 페닐 또는 할로겐으로 치환된 벤질이고, R<sup>4</sup>가 메틸 또는 할로겐인 경우이다.

또한 본 발명은 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염을 함유하는 제약 조성물을 제공함을 목적으로 한다.

또한 본 발명은 구조식 I의 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염의 제조 방법에 관한 것이다.

또한 본 발명은 구조식 I의 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염을 유효 성분으로 하는 제약 조성물이 CCK 수용체 길항제로 사용되는 용도에 관한 것이다. 좀 더 상세하게는 위염, 위궤양 등의 위장질환의 치료제 및 신경안정제로서 사용되는 용도에 관한 것이다.

[발명의 구성 및 작용]

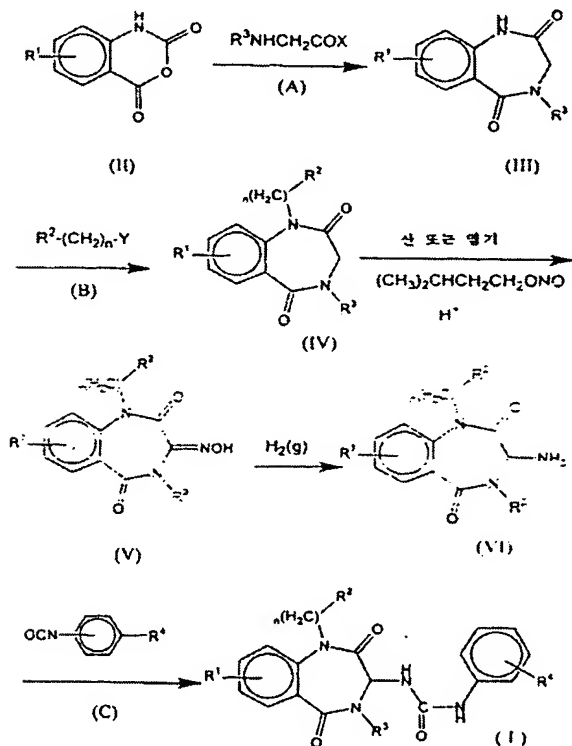
본 발명의 구조식 I의 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체들은 다음의 방법으로 제조된다. 명명시의 치환기의 위치에 관한 번호는 상기한 구조식 I에 표시된 바와 같다.

1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온과 N-알킬글라이신을 반응시켜 디아제핀의 골격구조를 만들고, 여기에 할로겐화 알킬의 알킬기를 치환반응시켜 이렇게 하여 제조된 화합물에 이소아밀나이트라이트를 반응시켜 옥심을 얻고 이를 수소화시킨다. 여기에 이소시아네이트를 첨가반응시키면 목적 화합물을 얻을 수 있다.

좀 더 상세하게 설명하자면, 1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온과 N-알킬글라이신을 반응시켜 4 위치의 N에 알킬기가 도입된 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온의 골격 구조를 얻고, 여기에 할로겐화 알킬을 반응시켜 1 위치의 N에 알킬기를 도입하여 1,4 위치의 NO이 알킬화된 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온을 얻는다. 이 화합물에 이소아밀나이트라이트를 반응시켜 3-위치의 옥심을 얻고 이 옥심을 수소화하여 아미노 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 화합물을 얻는다. 이 아미노 화합물에 이소시아네이트를 첨가 반응시켜 1,4 위치의 N에 알킬기가 도입된 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온의 우레아 유도체인 구조식 I의 목적 화합물을 얻는다.

구조식 I의 화합물에 약학적으로 허용가능한 산을 가하여 염을 만들 수 있다. 이 때 산으로는 염산 등이 사용될 수 있다.

#### 반응식 1



상기 제조방법에서 출발물질로 사용하는 구조식 II의 화합물과 구조식(A), (B) 및 (C)의 화합물들은 상업적으로 쉽게 구입할 수 있다.

1) 시작으로 구입 가능한 상기 구조식 II의 화합물과 상기 구조식(A)의 화합물을 반응시켜 상기 구조식 III의 화합물을 합성할 수 있다. 1-3당량의 상기 구조식(A)의 화합물을 사용할 수 있으며 반응용매로는 디에틸포름아미드, 디에틸술폰사이드, 디클로로벤젠, 피리딘 등이 바람직하다. 반응온도는 100-250°C, 반응시간은 5-20시간이 바람직하다.

2) 구조식 III의 화합물을 염기 존재하에 구조식(B)의 화합물과 반응시켜 구조식(IV)의 화합물을 얻을 수 있다. 이 때 사용되는 염기로는 소듐 하이드라이드, 소듐 아미드, 트리에틸아민, 피리딘을 사용할 수 있으며 용매로는 테트라히드로퓨란, 디에틸포름아미드, 디클로로에탄, 1,2-디클로로에탄 등이 바람직하다. 반응은 23-100°C에서 진행할 수 있으며 반응 종료시점은 구조식 III의 화합물이 박층 크로마토그래피상에서 전부 소비된 때이다.

3) 구조식 IV의 화합물을 구조식 VI의 화합물로 전환시키는 것은 이미 공지된 방법에 의해 다음과 같이 시행할 수 있다 [J. Chem. Soc., 1938, 1997; J. Chem. Soc., 1950, 1631].

구조식 IV의 화합물을 공지의 방법인 염산이나 황산 등의 산성 조건이나 소디움메톡사이드, 포타시움-t-부톡사이드, n-부틸리튬, 리티움디소프로필아민(LDA) 등을 사용한 염기성 조건에서 엔올레이트(enolate)로 전환시킨 후 이를 이소아밀나이트라이트와 반응시켜 구조식 V의 화합물을 합성할 수 있다. 생성된 구조식 V의 화합물은 적당한 촉매 존재하에서 수소화 반응시켜서 구조식 VI의 화합물을 합성할 수 있다. 촉매로는 라니/니켈(Ra/Ni), 팔라듐/카본(Pd/C), 루테튬/카본(Ru/C) 등을 사용할 수 있으며 1-3 수소기압 하에서 반응을 시키는 것이 바람직하다. 반응용매로는 메틸알콜, 에틸알콜 등을

사용할 수 있으며 반응온도는 25-80℃의 범위가 바람직하다.

4) 구조식 VI의 화합물을 시약으로 구입 가능한 구조식(C)의 화합물과 반응시켜 구조식 I의 화합물을 합성할 수 있다. 동량의 구조식(C)의 화합물을 디클로로에탄, 1,2-디클로로에탄, 디에틸에테르, 테트라히드로부탄 등의 용매에서 반응시킬 수 있으며 반응온도는 20-70℃의 범위가 바람직하다. 반응 시간은 일반적으로 30분-3시간이 적당하며, 반응종료 시점은 구조식 VI의 화합물이 박층 크로마토그래피 상에서 전무 소비된 시점이다.

본 발명에 따라 제조되는 구조식 I로 표시되는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체의 대표적인 예를 들어 보면 다음 표 1과 같다.

[표 1]

화합물 번호	n	R'	R''	R'''	R''''
1	0	H	H	c-메틸	4-Cl
2	0	H	H	메틸	3-CH <sub>3</sub>
3	1	7-F	H	벤질	3-NHCH <sub>3</sub>
4	1	H	H	CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>
5	1	H	H	CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>
6	1	H	H	CH <sub>3</sub>	4-F
7	1	H	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl
8	1	H	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl
9	1	H	H	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>
10	1	H	H	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>
11	1	H	H	CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>
12	1	H	H	벤질	4-Cl
13	1	H	H	벤질	3-OCH <sub>3</sub>
14	1	H	H	벤질	3-CH <sub>3</sub>

[표 1a]

15	1	H	H	벤질	4-OCH <sub>3</sub>
16	1	H	H	벤질	3-CF <sub>3</sub>
17	1	7-CH <sub>3</sub>	COOH		3-CH <sub>3</sub>
18	1	7-F		-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Cl
19	1	7-F	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4-OH
20	1	7-Cl	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl
21	1	7-Cl	H	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>
22	2	H	H		3-MHCH <sub>3</sub>
23	2	H	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>
24	2	H	COOHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		4-Cl
25	2	H	CO <sub>2</sub> H	c-벤질	H

이하 본 발명을 실시예에 의해 설명한다.

실시예에서는 위의 내용과 아울러 그 유도체의 제조방법을 좀 더 자세히 설명하는 것으로서, 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

#### [실시예 1]

[1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(4-메톡시 페닐)-우레아의 제조]

#### [단계 1]

[4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온의 제조]

1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온(16.2g, 100mmol)을 디메틸숏폭사이드(100ml)에 녹인 후 상온에서 N-메틸글라이신(10.7g, 120mmol)을 가하였다. 150℃에서 15시간 동안 환류시킨 후 반응물을 에틸아세테이트(300ml)에 희석시키고 중탄산소다 수용액과 소금물로 씻었다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압하에서 농축시켜 얻은 농축액을 아세톤/헥산에서 재결정시켜 고체상태로 목적 화합물(7.8g, 41% 수율)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 3.24(s, 3H), 3.97(s, 2H), 7.21-7.81(m, 4H), 10.6(brs, 1H) m/e: 190(M<sup>+</sup>)

#### [단계 2]

[1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온의 제조]

소듐하이드라이드(41mg, 0.92mmol)를 디메틸포름아미드(5ml)에 녹인 후 0℃에서 디메틸포름아미드(1ml)에 녹인 4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(159mg, 0.84mmol)을 가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반시킨 후 요오드 메탄(63μl, 1.01mmol)을 천천히 첨가하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반시킨 후 반응물을 에틸아세테이트(20ml)에 희석시키고 물로 3-4번 씻었다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켜 얻은 농축액을 실리카겔 크로마토그래피 분리법으로 정제하여 고체 상태로 목적화합물(118mg, 79% 수율)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 3.26(s, 3H), 3.39(s, 3H), 3.67(d, 1H), 4.09(d, 1H), 7.19-7.89(m, 4H)

m/e: 204(M<sup>+</sup>)

#### [단계 3]

[1,4-디메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,3,5-트리온-3-옥심의 제조]

1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(8g, 39.2mmol)을 톨루엔(100ml)에 녹인 후 -40℃에서 톨루엔(100ml)에 녹인 포타시움-t-부록사이드(11g, 98mmol)를 20분에 걸쳐 천천히 첨가하였다.

반응 온도를  $-10^{\circ}\text{C}$ 로 상승시켜 1시간 동안 교반시킨 후  $-10^{\circ}\text{C}$ 에서 이소아밀나이트라이드(6.4ml, 47mmol)를 천천히 적가하였다.  $-10^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반시킨 후 반응물에 아세트산(10ml), 물(20ml), 에틸아세테이트(50ml)를 차례로 가하고 상온에서 30분간 교반시켰다. 반응물을 소금물로 씻었다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에 농축시켜 얻은 농축액을 실리카겔 크로마토그래피 방법으로 정제하여 고체 상태로 목적 화합물(6.9g, 76% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.21(s, 3H), 3.39(s, 3H), 7.10-7.28(m, 2H), 7.45(t, 1H), 7.71(d, 1H), 10.79(brs, 1H)

m/e: 233( $\text{M}^+$ )

mp: 165-173 $^{\circ}\text{C}$

[단계 4]

[3-아미노-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온의 제조]

1,4-디메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,3,5-트리온-3-옥상(2.19g, 9.4mmol)을 메틸알콜(30ml)에 녹인 후 촉매량의 라니/니켈(Ra/Ni)을 가하고 압력병에서 수소가스를 40psi로 가압하였다.  $60^{\circ}\text{C}$ 에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 셀라이트를 통과시켰다. 여과액을 감압하에서 농축시킨 후 실리카겔 크로마토그래피 방법으로 정제하여 오일 상태로 목적 화합물(1.34g, 65% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.19(brs, 2H), 3.02(s, 3H), 3.39(s, 3H), 4.94(brs, 1H), 7.15-7.85(m, 4H)

m/e: 219( $\text{M}^+$ )

[단계 5]

[1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(4-메톡시 페닐)-우레아의 제조]

3-아미노-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.68mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 p-메톡시 페닐이소시아네이트(93 $\mu\text{l}$ , 0.73mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체 상태로 목적 화합물(220mg, 88% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  2.99(s, 3H), 3.39(s, 3H), 3.79(s, 1H), 5.75(d, 1H), 6.37-7.95(m, 10H)

m/e: 368( $\text{M}^+$ )

mp: 222-223 $^{\circ}\text{C}$

[실시예 2]

[1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-메톡시 페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예 1의 [단계 1]~[단계 4]의 방법에 의하여 제조된 3-아미노-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(219mg, 1.0mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 3-메톡시 페닐이소시아네이트(131 $\mu\text{l}$ , 1.0mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체 상태로 목적 화합물(140mg, 41% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  3.05(s, 3H), 3.39(s, 3H), 3.72(s, 2H), 5.82(d, 1H), 6.58(d, 1H), 6.72(d, 1H), 7.05-8.01(m, 6H)

m/e: 368( $\text{M}^+$ )

mp: 220-222 $^{\circ}\text{C}$

[실시예 3]

[1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(4-플루오르 페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예 1의 [단계 1]~[단계 4]와 동일한 방법에 의하여 제조된 3-아미노-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.68mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 4-플루오르 페닐이소시아네이트(89 $\mu\text{l}$ , 0.78mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체상태로 목적 화합물(220mg, 85% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.52(s, 3H), 2.85(s, 3H), 5.58(d, 1H), 6.88-9.32(m, 8H)

m/e: 356( $M^+$ )

mp: 203-205°C

[실시예 4]

[1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(2-클로로 페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예 1의 [단계 1]~[단계 4]와 동일한 방법에 의하여 제조된 3-아미노-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.68mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 4-클로로 페닐이소시아네이트(94 $\mu$ l, 0.78mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체상태로 목적화합물(240mg, 95% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.05(s, 3H), 3.45(s, 3H), 5.85(d, 1H), 6.87-8.67(m, 8H)

m/e: 372( $M^+$ )

mp: 270°C 이상

[실시예 5]

[1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(4-클로로 페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예 1의 [단계 1]~[단계 4]와 동일한 방법에 의하여 제조된 3-아미노-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.68mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 4-클로로 페닐이소시아네이트(100 $\mu$ l, 0.78mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체상태로 목적화합물(170mg, 67% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.82(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.55(d, 1H), 7.22-7.78(m, 9H), 9.34(brs, 1H)

m/e: 372( $M^+$ )

mp: 233-238°C

[실시예 6]

[1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-메틸 페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예 1의 [단계 1]~[단계 4]와 동일한 방법에 의하여 제조된 3-아미노-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.68mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 3-메틸 페닐이소시아네이트(101 $\mu$ l, 0.78mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체상태로 목적화합물(210mg, 88% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR(CDCI $_3$ )  $\delta$  2.32(s, 3H), 3.02(s, 3H), 3.42(s, 3H), 5.78(d, 1H), 6.57-7.98(m, 8H)

m/e: 352( $M^+$ )

mp: 210-213°C

[실시예 7]

[1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(4-메틸 페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예 1의 [단계 1]~[단계 4]와 동일한 방법에 의하여 제조된 3-아미노-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.68mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 4-메틸 페닐이소시아네이트(100 $\mu$ l, 0.78mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체상태로 목적화합물(220mg, 92% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.22(s, 3H), 2.85(s, 3H), 3.36(s, 3H), 5.57(d, 1H), 6.95-8.01(m, 9H), 9.31(brs, 1H)



m/e: 352(M<sup>+</sup>)

mp: 270v 이상

[실시예 8]

[1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-트리플루오르메틸 페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예 1의 [단계 1]~[단계 4]와 동일한 방법에 의하여 제조된 3-아미노-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.68mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 3-트리플루오르메틸 페닐이소시아네이트(107μl, 0.78mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체상태로 목적화합물(200mg, 73% 수율)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.86(s, 3H), 3.40(s, 3H), 5.59(d, 1H), 7.19-8.01(m, 9H), 9.69(s, 1H)

m/e: 406(M<sup>+</sup>)

mp: 263-265°C

[실시예 9]

[1-(4-벤질-1-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(4-클로로 페닐)-우레아의 제조]

[단계 1]

[4-벤질-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온의 제조]

1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온(16.2g, 100mmol)을 디메틸술포사이드(100ml)에 녹인 후 상온에서 N-벤질글라이신(19.8g, 120mmol)을 가하였다. 150°C에서 15시간 동안 환류시킨 후 반응물을 에틸아세테이트(300ml)에 희석시키고 중탄산소다 수용액과 소금물로 씻었다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켜 얻은 농축액을 아세톤/헥산에서 재결정시켜 고체상태로 목적화합물(7.8g, 29% 수율)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 3.80(dd, 2H), 4.83(dd, 2H), 7.10-7.92(m, 9H), 10.50(brs, 1H)

m/e: 267(M<sup>+</sup>)

[단계 2]

[4-벤질-1-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온의 제조]

소듐하이드라이드(41mg, 0.92mmol)를 디메틸포름아미드(5ml)에 녹인 후 0°C에서 디메틸포름아미드(1ml)에 녹인 4-벤질-3,4-디히드로-1H-벤조[d][1,4]디아제핀-2,5-디온(224g, 0.84mmol)을 가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반시킨 후 요오드 메탄(63μl, 1.01mmol)을 천천히 적가하였다. 0°C에서 2시간 동안 교반시킨 후 반응물을 에틸아세테이트(20ml)에 희석시키고 물로 3-4번 씻었다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켜 얻은 농축액을 실리카겔 크로마토그래피 분리법으로 정제하여 고체 상태로 목적화합물(214mg, 91% 수율)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 3.39(s, 3H), 3.80(dd, 2H), 4.85(dd, 2H), 7.19-7.89(m, 9H)

m/e: 281(M<sup>+</sup>)

[단계 3]

[4-벤질-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,3,5-트리온-3-옥심의 제조]

4-벤질-1-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(11.0g, 39.2mmol)을 몰루엔(100ml)에 녹인 후 -40°C에서 몰루엔(100ml)에 녹인 포타시움-t-부록사이드(11g, 98mmol)를 20분에 걸쳐 천천히 적가하였다. 반응 온도를 -10°C로 상승시켜 1시간 동안 교반시킨 후 -10°C에서 이소아말나이트라이드(6.4ml, 47mmol)를 천천히 적가하였다. -10°C에서 2시간 동안 교반시킨 후 반응물에 아세트산(10ml), 물(20ml), 에틸아세테이트(50ml)를 차례로 가하고 상온에서 30분간 교반시켰다. 반응물을 소금물로 씻었다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에 농축시켜 얻은 농축액을 실리카겔 크로마토그래피 분리법으로 정제하여 고체 상태로 목적 화합물(6.2g, 51% 수율)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 3.32(s, 3H), 5.10(dd, 2H), 7.14(d, 1H), 7.19-7.59(m, 5H), 7.86(dd, 1H), 9.35(brs, 1H)

m/e: 310(M<sup>+</sup>)

## [단계 4]

[3-아미노-4-벤질-1-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온의 제조]

4-벤질-1-메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,3,5-트리온-3-옥심(2.91g, 9.4mmol)을 메틸알콜(30ml)에 녹인 후 촉매량의 라니/니켈(Ra/Ni)을 가하고 압력병에서 수소가스를 40psi로 가압하였다. 60℃에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 셀라이트를 통과시켰다. 여과액을 감압하에서 농축시킨 후 실리카겔 크로마토그래피 분리법으로 정제하여 오일 상태로 목적 화합물(1.58g, 57% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.15(brs, 2H), 3.39(s, 3H), 4.70(d, 1H), 5.05(d, 2H), 7.13-7.41(m, 7H), 7.48-7.61(m, 1H), 7.91(d, 1H)

m/e: 295( $\text{M}^+$ )

## [단계 5]

[1-(4-벤질-1-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(4-클로로 페닐)-우레아의 제조]

3-아미노-4-벤질-1-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.51mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 4-클로로 페닐이소시아네이트( $75\mu\text{l}$ , 0.78mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체 상태로 목적화합물(170mg, 75% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  3.35(s, 3H), 4.63(d, 1H), 4.85(d, 1H), 5.85(d, 1H), 6.95-7.58(m, 12H), 7.92(d, 1H), 8.72(s, 1H)

m/e: 449( $\text{M}^+$ )

## [실시예 10]

[1-(4-벤질-1-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-메톡시 페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예9의 [단계1]~[단계4]와 동일한 방법에 의하여 제조된 3-아미노-4-벤질-1-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.51mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 3-메톡시 페닐이소시아네이트( $76\mu\text{l}$ , 0.58mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체상태로 목적화합물(190mg, 84% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  3.34(s, 3H), 3.70(s, 3H), 4.58(d, 1H), 4.95(d, 1H), 5.87(d, 1H), 6.99-7.59(m, 6H), 7.89(d, 1H), 8.69(s, 1H)

m/e: 444( $\text{M}^+$ )

## [실시예 11]

[1-(4-벤질-1-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-메틸 페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예 9의 [단계 1]~[단계 4]와 동일한 방법에 의하여 제조된 3-아미노-4-벤질-1-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.51mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 3-메틸 페닐이소시아네이트( $76\mu\text{l}$ , 0.58mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체상태로 목적화합물(120mg, 55% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.34(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.54(d, 1H), 4.98(d, 1H), 5.92(d, 1H), 6.68(d, 1H), 6.82-7.68(m, 8H), 7.96(d, 1H)

m/e: 428( $\text{M}^+$ )

## [실시예 12]

[1-(4-벤질-1-메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(4-메톡시 페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예 9의 [단계 1]~[단계 4]와 동일한 방법에 의하여 제조된 3-아미노-4-벤질-1-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.51mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 4-메톡시 페닐이소시아네이트( $75\mu\text{l}$ , 0.58mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체상태로 목적화합물(120mg, 53% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.34(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.57(d, 1H), 4.91(d, 1H), 5.90(d, 1H), 6.52(d, 1H), 6.78-7.64(m, 8H), 7.94(d, 1H)

m/e: 444( $\text{M}^+$ )

[실시예 13]

[1-(4-벤질-1-에틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-트리플루오르메틸 페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예9의 [단계1]~[단계4]와 동일한 방법에 의하여 제조된 3-아미노-4-벤질-1-에틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(150mg, 0.51mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 3-트리플루오르메틸 페닐이소시아네이트( $80\mu\text{l}$ , 0.58mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체상태로 목적화합물(110mg, 45% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.42(s, 3H), 4.67(d, 1H), 4.91(d, 1H), 5.95(d, 1H), 6.68(d, 1H), 6.99-7.67(m, 8H), 8.01(d, 1H)

m/e: 482( $\text{M}^+$ )

[실시예 14]

[1-(7-클로로-1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(4-클로로페닐)-우레아의 제조]

[단계 1]

[7-클로로-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온의 제조]

6-클로로-1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온(19.7g, 100mmol)을 디메틸술포사이드(100ml)에 녹인 후 상온에서 N-메틸글라이신(10.7g, 120mmol)을 가하였다.  $150^\circ\text{C}$ 에서 15시간 동안 환류시킨 후 반응물을 에틸아세테이트(300ml)에 희석시키고 중탄산소다 수용액과 소금물로 씻었다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켜 얻은 농축액을 아세톤/헥산에서 재결정시켜 고체상태로 목적화합물(6.9g, 31% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.21(s, 3H), 3.97(s, 2H), 7.21(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.80(d, 1H), 10.6(brs, 1H)

m/e: 225( $\text{M}^+$ )

[단계 2]

[7-클로로-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온의 제조]

소디움하이드라이드(41mg, 0.92mmol)을 디메틸포름아이드(5ml)에 녹인 후  $0^\circ\text{C}$ 에서 디메틸포름아이드(1ml)에 녹인 7-클로로-4-메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(189mg, 0.84mmol)을 가하였다.  $0^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반시킨 후 요오드메탄( $63\mu\text{l}$ , 1.01mmol)을 천천히 적가하였다.  $0^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반시킨 후 반응물을 에틸아세테이트(20ml)에 희석시키고 물로 3-4번 씻었다. 유기층을 무수황산 마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켜 얻은 농축액을 실리카겔 크로마토그래피 분리법으로 정제하여 고체 상태로 목적화합물(163mg, 81% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.21(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.86(dd, 1H), 7.11(d, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.81(d, 1H)

m/e: 239( $\text{M}^+$ )

mp: 163-169 $^\circ\text{C}$

[단계 3]

[7-클로로-1,4-디메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,3,5-트리온-옥심의 제조]

7-클로로-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(9.37g, 39.2mmol)을 톨루엔(100ml)에 녹인 후  $-40^\circ\text{C}$ 에서 톨루엔(100ml)에 녹인 포타시움-t-부록사이드(11g, 98mmol)를 20분에 걸쳐 천천히 적가하였다. 반응온도를  $-10^\circ\text{C}$ 로 상승시켜 1시간 동안 교반시킨 후  $-10^\circ\text{C}$ 에서 이소아밀 나이트라이드(6.4ml, 47mmol)를 천천히 적가하였다.  $-10^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반시킨 후 반응물에 아세트산(10ml), 물(20ml), 에틸아세테이트(50ml)를 차례로 가하고 상온에서 30분간 교반시켰다. 반응물을 소금물로 씻었다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에 농축시켜 높은 농축액을 실리카겔 크로마토그래피 분리법으로 정제하여 고체 상태로 목적 화합물(6.71g, 64% 수율)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.31(s, 3H), 3.39(s, 3H), 7.13(d, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.81(d, 1H), 9.82(brs, 1H)

m/e: 267( $\text{M}^+$ )

mp: 155-160°C

[단계 4]

[3-아미노-7-클로로-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온의 제조]

7-클로로-1,4-디메틸-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,3,5-트리온-3-옥심(2.51g, 9.4mmol)을 메틸알콜(30ml)에 녹인 후 촉매량의 라니/니켈(Ra/Ni)을 가하고 압력병에서 수소가스를 40psi로 가압하였다. 60°C에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 셀라이트를 통과시켰다. 여과액을 감압하에서 농축시킨 후 실리카겔 크로마토그래피 분리법으로 정제하여 오일 상태로 목적 화합물(1.27g, 53% 수율)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 2.03(brs, 2H), 3.03(s, 3H), 3.38(s, 3H), 4.92(brs, 1H), 7.13(d, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.84(d, 1H)

m/e: 255(M<sup>+</sup>)

mp: 152-155°C

[단계 5]

[1-(7-클로로-1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(4-클로로페닐)-우레아의 제조]

3-아미노-7-클로로-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(90mg, 0.36mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 4-클로로 페닐이소시아네이트(52μl, 0.41mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체 상태로 목적화합물(60mg, 40% 수율)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.83(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.59(d, 1H), 7.19-7.48(dd, 4H), 7.48-7.83(m, 4H), 9.54(brs, 1H)

m/e: 407(M<sup>+</sup>)

mp: 270°C 이상

[실시에 15]

[1-(7-클로로-1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-메틸페닐)-우레아의 제조]

상기 실시예 1의 [단계 1]~[단계 4]와 동일한 방법에 의하여 제조된 3-아미노-7-클로로-1,4-디메틸-3,4-디히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-2,5-디온(100mg, 0.40mmol)을 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 상온에서 3-메틸 페닐이소시아네이트(58μl, 0.45mmol)를 가하였다. 상온에서 15시간 동안 교반시킨 후 반응물을 물로 씻고 물층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과 후 감압하에서 농축시켰다. 농축액을 에틸아세테이트/헥산에서 재결정하여 고체 상태로 목적화합물(100mg, 65% 수율)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.23(s, 3H), 2.83(s, 3H), 3.35(s, 3H), 5.58(d, 1H), 6.69-6.82(m, 1H), 7.02-7.82(m, 6H), 7.21(s, 1H), 9.12(s, 1H)

m/e: 387(M<sup>+</sup>)

mp: 234-237°C

본 발명의 구조식 I의 화합물의 분자구조는 적외선 분광법, 적외선-가시광선 분광법, 핵자기공명스펙트럼, 질량 분광법과 대표적인 화합물의 원소분석의 계산치와 실측치의 비교에 의해 확인되었다.

본 발명에 따른 상기 구조식 I로 표시되는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 이들의 약학적으로 허용되는 산부가염은 진정작용에 의한 위산분비 억제능력을 보유하고 있어 위궤양 치료제로서 매우 유용하다. 따라서 본 발명에서는 상기 신규 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체를 유효성분으로 하는 약제 조성물을 포함하는 바, 이들 약제 조성물은 상기 구조식 I의 화합물에 약제학적으로 수용 가능한 무독성인 당체, 보강제 및 부형제를 첨가하여 경구 투여 또는 비경구 투여될 수 있다.

상기 구조식 I로 표시되는 화합물을 유효성분으로 하는 약제 조성물은 경구 투여용 제형, 예를 들면 정제, 트로케제(troches), 로렌지(lozenge), 수용성 또는 유성현탁액, 조제분말 또는 과립, 에멀전, 하드 또는 소프트 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르제(elixirs)로 제제된다. 정제 및 캡슐 등의 제형으로 제제하기 위해 락토오스, 사카로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 또는 젤라틴과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트와 같은 부형제; 옥수수 전분 또는 고구마 전분과 같은 붕괴제; 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아릴푸마르산 나트륨 또는 폴리에틸렌글리콜 왁스와 같은 윤활유가 함유된다. 캡슐제형의 경우는 상기에서 언급한 물질 이외에도 지방유와 같은 액체 당체를 함유한다.

또한 상기 구조식 I로 표시되는 화합물을 유효성분으로 하여 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 용부내 주사 주입방식에 의한다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여는 상기 구조식 I의 화합물을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액

으로 제조하고 이를 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제제한다.

[제제예 1]

[시험제의 제조방법]

본 발명의 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 이들의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분 2%(중량/부피)로 함유하는 시험은 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체의 산부가염, 당, 사카린을 온수 80g에 용해시켰다. 이 용액을 냉각시킨 후, 여기에 글리세린, 사카린, 향미료, 에탄올, 소르브산 및 증류수로 이루어진 용액을 제조하여 혼합하였다. 이 혼합물에 물을 첨가하여 100ml가 되게 하였다. 상기 부가염은 실시예에 의한 다른 염으로 대체시킬 수 있다.

상기 시험제의 구성성분은 다음과 같다.

1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-메틸 페닐)-우레아·HCl 염	2g
사카린	0.8g
당	25.4g
글리세린	8.0g
향미료	0.04g
에탄올	4.0g
소르브산	0.4g
증류수	정량

[제제예 2]

[정제의 제조방법]

1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-메틸 페닐)-우레아·HCl 염 250g을 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메시체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고, 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

상기 정제의 구성성분은 다음과 같다.

1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-메틸 페닐)-우레아·HCl 염	250g
락토오스	175.9g
감자전분	180g
콜로이드성 규산	32g
10% 젤라틴 용액	
감자전분	160g
활석	50g
스테아린산 마그네슘	5g

[제제예 3]

[주사액제의 제조방법]

유효성분 10mg이 함유된 주사액제는 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-메틸 페닐)-우레아·HCl 염 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100ml를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고, 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켰다.

상기 주사액제의 구성성분은 다음과 같다.

1-(1,4-디메틸-2,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)-3-(3-메틸 페닐)-우레아·HCl 염	1g
염화나트륨	0.6g
아스코르브산	0.1g
증류수	정량

구조식 1로 표시되는 화합물의 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환정도 등에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 성인남자를 기준으로 했을 때 1일 투여량은 15-25mg이 바람직하다.

본 발명의 구조식 1의 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 이들의 약학적으로 허용되는 염이 CCK 수용체의 길항제로서 작용하는 것을 확인하기 위하여 기니피그(guinea pig)의 대뇌 피질로부터 분리한 마이크로조즘 분획을 사용하여 CCK 수용체에 대한 각 약물의 효과와 수용체-리간드의 상호관계를 실험하였다.

본 실험에서는 방사선 동위원소가 부착된 리간드를 사용하여 수용체와 반응시킨 후 유리성유필터로 여과하는 과정을 거쳐 결합하지 않은 여분의 리간드를 제거한 후 세척된 여과디스크에 잔존하는 동위원소의 양을 측정하여 수용체에 대한 리간드의 결합반응을 정량하고 이를 이용하여 약물의 효과를 결정한다.

[실험예 1]

[생체약리활성 검색]

[CCK 수용체의 분리]

실험 동물로 350-450g의 기니피그를 사용하였으며 모든 실험과정은 특별한 언급이 없는 한 4℃에서 실행되었다. CCK 수용체를 분리하기 위하여 실험동물로부터 대뇌를 적출하여 수질과 그의 조직을 제거한 후 이를 트리스 완충액(50mM Tris, 5mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.2)으로 세척하고 잘게 자른 후 동일한 완충액으로 테프론 막자를 이용하여 조직을 분쇄하였다. 그 뒤 50 Xg로 5분간 원심분리하여 침전물을 제거하고 상등액을 합쳐서 다시 40,000 Xg로 15분간 원심분리하였다. 상등액을 제거한 최종 침전물을 HEPES 완충액(20mM HEPES, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA, 0.25mg/ml 바시트라신, 0.36M NaCl, 0.015M KCl, pH 6.5)으로 세척한 후 다시 40,000 Xg로 15분간 원심분리하여 상등액을 제거한 후 -70℃에 보관하였다.

[약물효과 측정]

[수용체 현탁액의 조제]

보관된 침전물을 적당량의 완충시형액(20mM HEPES, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA, 0.25mg/ml 바시트라신, 0.36M NaCl, 0.015M KCl, pH 6.5)으로 현탁시키고 단백질 함량을 바이오 래드사의 DC 단백질 분석 키트(Bio-Rad DC Protein Assay Kit)로 측정한 후 3-4mg/ml 농도로 조정하였다. 이 때 수용체의 함량으로 대변되는 각 조직에 따른 단백질 농도의 설정은 별도의 기초 실험을 통하여 결정된 것이며 그 후 보빈 세럼 알부민(bovine serum albumin; BSA)을 0.25%가 되도록 가한 다음 실험에 사용하였다.

[약리활성 검색]

반응의 최종부피는 0.5ml이었으며 여기에 50μl의 핫-리간드(hot-ligand)와 10μl의 시험약물이 포함되게 하였다. 우선 100μl의 수용체 현탁액을 첨가하여 37℃에서 60분간 배양시켰다. 1단계 약효 검색에서는 두 농도에 대하여 약물의 수용체에 대한 길항 작용을 검색하였다.

1시간 동안 배양 후 BSA와 바시트라신(Bacitracin)을 생략한 3ml의 차가운 완충시형액으로 반응을 종료시키고 유리성유필터(GF/C)를 이용하여 브란델 세포 수확기 시스템(Brandel cell harvester system)으로 수용체에 결합된 동위원소를 분리한 후 세척하고 여과 디스크에 잡힌 방사능을 용액신티레이션 계수관으로 측정하였다.

[자료처리]

상기 실험의 결과는 다음과 같은 식으로 처리된 차트로 나타내었다.

$$\text{억제율(\%)} = \frac{(T-B) - (S-B)}{(T-B)} \times 100$$

T(total) : 약물 미처리 반응 생성물의 DPM

S(sample) : 약물 처리 반응 생성물의 DPM

B(blank) : 공시험의 DPM

실험 결과(invitro test)는 다음 표 2에 나타내었다.

[표 2]

화합물 번호	% 억제율 (1 $\mu$ M)
4	13.5
5	15.9
6	11.7
7	11.1
8	13.8
9	41.3
12	2.4
13	3.2
14	4.5
20	18.2
21	29.0

상기 실험에서 알 수 있는 바와 같이 본 발명의 화합물은 CCK 수용체와 결합함으로써 CCK의 활성을 효과적으로 억제하는 것을 알 수 있다.

[발명의 효과]

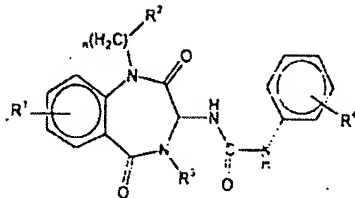
본 발명에 따른 구조식 1의 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 이의 산부가염은 진정작용에 의한 위산분비 억제능력을 보유하고 있어 위궤양 치료제로서 매우 유용하다. 더우기 본 발명에 의한 물질은 진정 효과를 갖는 것으로서 각종 스트레스성 요인에 의한 위장관계양, 특히 재발성 환자의 치료에 효과적일 수 있다.

또한 본 발명에 의한 물질은 수용성 및 경구흡수율이 낮은 기존의 1,4-디아제핀 고리를 갖는 화합물의 문제점을 개선하여 수용성 및 경구흡수율의 증가를 도모하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 구조식 1로 표시되는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.



상기 식에서 R<sup>1</sup>은 수소, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알콕시기이고 R<sup>2</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기, -COR<sup>5</sup> 또는 -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>이고 R<sup>3</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>의 시클로알킬기, 페닐기, 벤질기, 치환된 페닐기 또는 치환된 벤질기이고 R<sup>4</sup>는 수소, 할로겐, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 할로알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알콕시기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬아미노기이고, R<sup>5</sup>는 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>의 시클로알킬기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알콕시기이고, R<sup>6</sup>와 R<sup>7</sup>은 서로 같거나 다른 것으로서 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 시클로알킬기, 페닐기 또는 치환된 페닐기이고, n은 0-2이다. 상기에서 치환된 페닐기 또는 치환된 벤질기의 치환기는 할로겐, 히드록시기, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬기 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알킬아미노기를 의미한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>은 수소 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서, R<sup>2</sup>는 수소 또는 아실아미드인 것을 특징으로 하는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

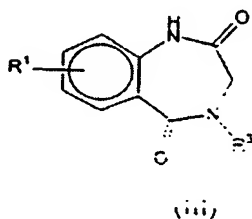
제3항에 있어서,  $R^3$ 는 메틸 또는 할로겐으로 치환된 페닐기이거나 할로겐으로 치환된 벤질기인 것을 특징으로 하는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제4항에 있어서,  $R^4$ 는 메틸 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

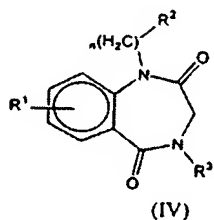
청구항 6

구조식 I로 표시되는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체의 도입기로 유용한 다음 구조식 III으로 표시되는 화합물.



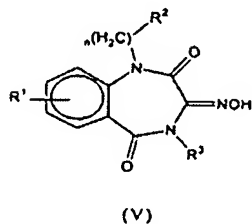
청구항 7

구조식 I로 표시되는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체의 도입기로 유용한 다음 구조식 IV로 표시되는 화합물.



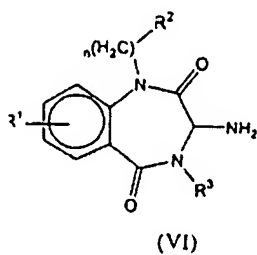
청구항 8

구조식 I로 표시되는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체의 도입기로 유용한 다음 구조식 V로 표시되는 화합물.



청구항 9

구조식 I로 표시되는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체의 도입기로 유용한 다음 구조식 VI으로 표시되는 화합물.



청구항 10

구조식 I로 표시되는 1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 유도체 또는 그의 염을 유효성분으로 함유하고 있는 것



을 특징으로 하는 CCK 수용체 길항제로서의 제약 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 위장질환 치료제 또는 신경안정제용 제약조성물.

#### 청구항 12

i) 구조식 I의 1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온과 N-알킬글리신을 반응시켜 제6항의 구조식 III의 화합물을 얻는 과정, ii) 구조식 III의 화합물에 할로겐화 알킬을 반응시켜 제7항에 구조식 III의 화합물을 얻는 과정, iii) 구조식 IV의 화합물을 산성 또는 염기성 조건에서 엔올레이트(enolate)로 전환시킨 후 이를 이소아밀나이트라이트와 반응시켜 제8항의 구조식 V의 옥심을 얻고 이를 수소화하여 제9항의 구조식 VI의 화합물을 얻는 과정, iv) 구조식 VI의 화합물에 이소시아네이트를 첨가반응시켜 구조식 I의 화합물을 얻는 과정을 포함하는 구조식 I의 화합물의 제조방법.